

Ze světové literatury

Calcif Tissue Int. 2007 Sep;81(3):174–82.

Evaluation of bone loss and its mechanisms in anorexia nervosa.

Legroux-Gérot I, Vignau J, D'Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B.

Cílem této průřezové studie bylo objasnění mechanismů, vedoucích ke ztrátě kostní hmoty při mentální anorexii (MA). Autoři porovnávali 113 nemocných žen s MA (střední věk 25 ± 8 let, trvání choroby $5,7 \pm 6,1$ let) s 21 kontrolními jedinci téhož věku. Nemocné měly amenorrhoeu v trvání $3,2 \pm 4,7$ let. U všech byla vyšetřena plazmatická koncentrace kalcia a fosforu, ukazatele kostní remodelace (osteokalcin, kostní izoenzym alkalické fosfatázy – BSAP), sérové crosslinky (CTX) a karboxyterminální telopeptid kolagenu I. typu (ICTP), folikulostimulační a luteinizační hormon, estradiol, kortizol, volný kortizol v moči, funkce štítné žlázy, prolaktin a nutriční faktory (IGF-I a IGF vazebný protein 3 – IGFBP3). V kontrolním souboru se vyšetřovaly jen ukazatele kostního obratu a nutriční faktory. Obě skupiny dále podstoupily denzitometrii skeletu.

Výsledky: Nemocné MA měly významně nižší hmotnost a BMI ($P < 0,0001$). V biologických ukazatelích nebylo rozdílů, pouze hodnoty IGF-I byly významně nižší u MA ($0,9 \pm 0,4$ UI/ml) oproti kontrolám ($1,5 \pm 0,4$ UI/ml) ($P < 0,0001$). Denzitometrické nálezy ze tří míst skeletu významně klesaly u MA, hodnoty v oblasti kyčle korelovaly s trváním choroby, délkou amenorrhoey a s hodnotou IGF-I ($P < 0,01$). Osteoporóza byla zachycena u 24 nemocných (21 %), osteopenie u 54 (48 %). Nemocné s osteoporózou byly významně starší a měly onemocnění i amenorrhoeu po delší dobu. Byl u nich zjištěn nižší BMI, vyšší ALP, BSAP, osteokalcin a nižší ICTP, IGF-I a IGFBP3. Všechny uvedené rozdíly dosáhly statistické významnosti, přetrvávající i po mnohočetné korekci, s výjimkou IGF-I ($P = 0,21$). Při použití multivariační analýzy autoři zjistili, že věk při začátku MA, hmotnost, ALP, volný kortizol v moči a plazmatická koncentrace estradiolu zodpovídaly za 54 % variability BMD bederní páteře. Trvání amenorrhoey, ALP a hmotnost vysvětlily 46,6 % variability BMD krčku femoru. Trvání amenorrhoey, IGF-I a hodnoty ICTP představovaly 38,6 % variability BMD kyčle. Etiologie ztráty kostní hmoty je při MA multifaktoriální. Pokles estrogenů sám o sobě ztrátu kostní hmoty nevysvětluje, důležitou roli zde hrají nutriční faktory a zejména IGF-I.

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3535–41.

Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide.

Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, Chen P, Marin F, Krege JH, Wong M, Marcus R.

Teriparatid (TPTD) podávaný subkutánně jednou denně přechodně zvyšuje kalcémii během 4–6hod po aplikaci. Vliv na exkreci kalcia do moči nebyl dosud detailně prostudován. Autoři se rozhodli hodnotit odpady kalcia do moči po dvanáct měsíců léčby TPTD.

Metodika: Byly provedeny dvě prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie s celkem 2074 pacienty s osteoporózou nebo poklesem kostní hmoty. Studie I – 1 637 žen; studie II – 437 mužů. Účastníci dostávali kalcium (1 000 mg/den) a vitamín D (400–1 200 IU denně) a byli náhodně rozděleni do skupin k podávání placeba, TPTD v dávce 20 ug (TPTD 20) nebo 40 ug (TPTD 40) denně. Odpady kalcia do moči se měřily vždy ve 24hod. sběru moči, a to na začátku studie, v prvním, šestém a dvanáctém měsíci.

Výsledky: Ve všech skupinách byly bazální odpady kalcia do moči podobné. Všichni také měli oproti počáteční hodnotě významně zvýšenou kalcii ve většině kontrolních vyšetření. U skupiny TPTD 20 se zvýšil odpad kalcia až o 32 mg/den oproti placebu ($P < 0,05$). Sedm účastníků (0,3 %), z nichž 3 byli v placebové a 4 v TPTD skupině, studii opustilo pro opakované hyperkalcie (> 300 mg/d).

Závěry: Během podávání TPTD po dvanáct měsíců dochází oproti placebu a bazálním hodnotám ke vzestupu kalcie, ale rozdíly jsou příliš malé na to, aby měly klinický význam nebo si vyžádaly monitorování kalcie.

Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1939–44.

Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women.

Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY.

Nedostatečná hladina vitamínu D vede k sekundární hyperparatyreóze, vzestupu kostního obratu a ztrátě kostní hmoty, což v konečném důsledku zvyšuje riziko zlomenin. Tato studie zkoumala prevalenci deficitu vitamínu D u postmenopauzálních evropských žen. O tom, jaká má být plazmatická koncentrace vitamínu D, není v mezinárodním měřítku jednoty, ale podle recentních publikací by měla přesáhnout 80 nmol/l nebo se alespoň pohybovat mezi 50 a 80 nmol/l.

Metodika: Plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25(OH)D) byla vyšetřena u 8 532 evropských postmenopauzálních žen s osteoporózou či osteopenií. Do studie se zapojila Francie, Belgie, Dánsko, Itálie, Polsko, Maďarsko, Velká Británie, Španělsko a Německo. Byly stanoveny dva limity nedostatečné koncentrace 25(OH)D: < 80 nmol/l and < 50 nmol/l.

Výsledky: střední věk (SD) sledovaných žen činil 74,2 (7,1) roku, body mass index byl 25,7 (4,1), plazmatické koncentrace 25(OH)D dosáhly 61,0 (27,2) nmol/l. Autor našel napříč evropskými zeměmi vysoce významné rozdíly v hodnotě 25(OH)D. Nejnížší hladiny byly zjištěny ve Francii – 51,5 (26,1) nmol/l a nejvyšší ve Španělsku – 85,2 (33,3) nmol/l. V celém souboru činila prevalence deficitu 25(OH)D 79,6 % a 32,1 %, uvažujeme-li hraniční hodnoty 80 a 50 nmol/l. Pokud budeme zkoumat stav u žen mladších 65 let, prevalence byla 86 % (při hranici 80 nmol/l) a 45 % (uvažujeme-li o hranici 50 nmol/l).

Závěr: Studie poukazuje na vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D u evropských postmenopauzálních žen. V některých zemích může být dokonce vyšší. K řešení tohoto významného zdravotního problému evropské populace je třeba zvýšit povědomí o důležitosti vitamínu D.

World J. Gastroenterol. 2007 Jun 7;13(21):2978–82.

Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in a patient cohort with idiopathic low bone mineral density.

Karakan T, Ozyemisci-Taskiran O, Gunendi Z, Atalay F, Tuncer C.

Cílem práce bylo zjistit, jak častá je mezi jedinci s nízkou denzitou kostního minerálu pozitivita IgA protilátek proti endomysiu a určit rizikové skupiny pro screening celiakie.

Metodika: Zúčastnilo se 135 nemocných (14 mužů, 121 žen) s nízkou denzitou kostního minerálu nejasné etiologie. Účastníci dosáhli středního věku 57,2 roku (24–81 let). K určení antiendomysialních protilátek pomocí imunofluorescence byl užit komerční kit (INOVA Diagnostics Inc., CA, USA), který používá jako substrát kryostatické mikrořezy opičího jícnu.

Výsledky: Ze 135 nemocných mělo 13 (9,6 %) jedinců pozitivní protilátky proti endomysiu ve třídě IgA. U žádného z vyšetřovaných nebyl zjištěn deficit IgA. U nikoho autoři nenalezli patologii při endoskopii a histologickém vyšetření sliznice zažívacího traktu. Seropozitivní nemocní měli významně nižší věk ($48,9 \pm 4,3$ versus $59,2 \pm 6,2$ roku; $P < 0,05$), vyšší zastoupení mužského pohlaví (61,5 % versus 4,9 %; $P < 0,01$) a ženy byly před menopauzou (8,7 % versus 1,3 %; $P < 0,01$). Denzita kostního minerálu vyjádřená pomocí Z-skóre byla u seropozitivních pacientů snížena v oblasti bederní páteře i krčku femoru, ne však při vyjádření pomocí T-skóre. Seropozitivní nemocní měli nižší plazmatické koncentrace 25/OH/- vitamínu D, kalcium a vyšší plazmatické koncentrace parathormonu než jedinci seronegativní.

Závěry: Screening na celiakii u osteoporosy nejasné etiologie by se měl omezit na nemocné bez klasických rizikových faktorů (nižší věk, premenopauzální stav, mužské pohlaví) osteoporózy. K identifikaci rizikových skupin ve vztahu k celiakii by měly být použity výsledky denzitometrického měření vyjádřené pomocí Z-skóre.

Bone. 2007 Sep;41(3):366–70.

Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children.

Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Högl W, McQuade M, Little DG, Cowell CT.

Při podání kyseliny zoledronové dětem v dávce 0,02–0,025 mg/kg byl zaznamenán častý výskyt hypokalcemie a „flu-like“ příznaků. Autoři hodnotili tyto ukazatele u 63 dětí s různými chorobami léčených zoledronátem v úvodní dávce 0,0125 mg/kg. Ke statistickému zpracování použili Mann-Whitneyův U test, χ^2 -kvadrát a Fisherův test.

Výsledky: V porovnání s vyšší dávkou došlo při použití 0,0125 mg/kg kyseliny zoledronové k poklesu výskytu a intenzity hypokalcemie, výskyt flu-like symptomů se nezměnil. Ve skupině s nízkou dávkou zoledronátu byly příznaky chřipky spojeny s akutní zánětlivou reakcí. Děti, u nichž došlo k hypokalcémii, dostaly ve vztahu ke svému body mass indexu a tělesnému povrchu vyšší dávku.

Závěr: Snížení úvodní dávky kyseliny zoledronové vede u dětí k poklesu výskytu následné hypokalcemie a tedy ke zvýšení bezpečnosti. Snížit incidenci hypokalcemie může do budoucna dávkování přípravku podle body mass indexu nebo povrchu těla namísto tělesné hmotnosti.

Am. J. Clin. Nutr. 2007 Jun;85(6):1586–91.

Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial.

Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP.

Autoři zkoumali účinek suplementace kalcie a kalcie s vitamínem D na riziko výskytu karcinomu. Studie probíhala čtyři roky a zúčastnilo se jí 1 179 náhodně vybraných zdravých postmenopauzálních žen nad 55 let věku. Prvým sledovaným ukazatelem byla incidence zlomenin, druhým pak výskyt karcinomu. Účastnice vytvořily náhodným výběrem tři skupiny. V jedné dostávaly denně 1 400–1 500 mg kalcia; ve druhé tutéž dávku kalcia plus 1 100 IU vitamínu D a třetí skupina dostávala placebo.

Výsledky: Incidence karcinomu byla ve skupině s kalcie a vitamínem D nižší než ve skupině kontrolní ($P < 0,03$). Při použití logistické regresní metody dosáhlo nekorigované relativní riziko (RR) karcinomu ve skupině s kalcie a vitamínem D 0,402 ($P = 0,01$) a ve skupině s kalcie 0,532 ($P = 0,06$). Pokud byla analýza omezena pouze na karcinomy diagnostikované po prvních

dvanácti měsících studie, RR pro Ca + D kleslo na 0,232 (CI: 0,09, 0,60; $P < 0,005$), u skupiny suplementované pouze kalcie se však nezměnilo. Mnohočetná logistická regrese prokázala, že jak terapie, tak sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D jsou nezávislémi prediktory rizika karcinomu.

Závěr: Saturace organismu kalcie a vitamínem D u postmenopauzálních žen významně snižuje riziko výskytu jakéhokoli typu karcinomu.

Mayo Clin. Proc. 2007 Jun;82(6):719–24.

Fluoride-related bone disease associated with habitual tea consumption.

Hallanger Johnson JE, Kearns AE, Doran PM, Khoo TK, Wermers RA.

Získaná osteoskleróza je vzácná porucha formace kosti, ale je třeba na ni myslet u dospělých se sklerotickými kosti nebo zvýšenou denzitou kostního minerálu. U takových pacientů nutno uvažovat o malignitě, hepatitidě C nebo fluoróze. Autoři popisují 4 nemocné, kteří prošli Metabolic Bone Disease Clinic od května 1997 do července 2006. Jejich kostní choroba byla důsledkem chronické expozice fluoridům díky excesivnímu pití čaje. U tří z nich dosahovaly sérové koncentrace fluoridu toxické hranice (více než 15 $\mu\text{mol/l}$). Ačkoli se jejich klinické příznaky lišily, všichni čtyři měli nečekaně zvýšenou denzitu kostního minerálu v oblasti páteře, která byla úměrně vyšší než denzita v oblasti kyčle. Ostatní příznaky spočívaly v gastrointestinálních symptomech typu nevolnosti, zvracení a ztráty hmotnosti; měli bolesti v dolních končetinách, někdy spojené se stresovou zlomeninou; známky renální insuficience a zvýšenou plasmatickou aktivitu alkalické fosfatázy. Čaj je snadno dostupný a přitom často obsahuje vysokou koncentraci fluoridů. Návykové a nutkavé pití čaje spolu se sníženou funkcí ledvin může vést k nadměrnému přívodu a akumulaci fluoridů. Rozbor případů ukázal, že s fluoridy spojená kostní choroba patří do diferenciální diagnostiky u každého nemocného s hutnými kostmi či gastrointestinálními příznaky a nadměrným pitím čaje v anamnéze. Exces fluoridů by měl být v podstatě uvažován u všech pacientů s anamnestickým údajem o nadměrné konzumaci čaje, již pro svou závažnost a zcela nespecifické klinické příznaky.

Osteoporos Int. 2007 Jul;18(7):931–42.

Comparison of dried plum supplementation and intermittent PTH in restoring bone in osteopenic orchidectomized rats.

Bu SY, Lucas EA, Franklin M, Marlow D, Brackett DJ, Boldrin EA, Devareddy L, Arjmandi BH, Smith BJ.

Autoři se věnovali sledování vlivu sušených švestek na zmírnění ztráty kostní hmoty u osteopenických orchidektomovaných krys a porovnání tohoto vlivu s účinkem parathormonu. Padesát půlročních krysích samců kmene Sprague Dawley podstoupilo orchidektomii nebo simulovanou operaci. Za 90 dní u nich byla potvrzena ztráta kostní hmoty. Orchidektomovaní byli rozděleni na podskupinu s normální dietou, stravou s 25 % sušených švestek nebo skupinu léčenou parathormonem po 90 dní.

Výsledky: V porovnání s normální dietou vedly sušené švestky k 11 % nárůstu denzity kostního minerálu ve femuru a obratlech. BMD se u skupiny léčené parathormonem zvýšila o 20,7 % (obratle) a o 17,9 % (femur). Oproti kontrolní skupině objem kostních trámčů v obratlech a jejich počet na sušených švestkách stoupal a klesala separace trabekul, a to podobně jako při užití parathormonu. V oblasti femuru došlo k podobné alteraci kosti jako v obratlech, ale sušené švestky nebyly tak účinné. Síla kortexu se při sušených švestkách zlepšuje, tento účinek parathormon dále zvyšuje. Sušené švestky způsobují pokles kalcie a deoxypyridinolu v moči, ale neovlivňují alkalickou fosfatázu ani osteokalcin.

Závěr: Ačkoli stupeň zlepšení se s ohledem na všechny hodnocené parametry účinku parathormonu nevyrovnal, sušené švestky jsou schopny zvrátit ztrátu kostní hmoty, způsobenou orchidektomií. Mechanismus tohoto děje bude třeba dále zkoumat.

J Clin Densitom. 2007 Jul-Sep;10(3):259–65.

The correction of BMD measurements for bone strontium content.
Blake GM, Fogelman I.

Strontium ranelát je novým přípravkem k léčbě osteoporózy. V porovnání s jinými způsoby léčby, např. bisfosfonáty, zde terapii provází významný nárůst denzity kostního minerálu (BMD). Značnou část vzestupu BMD během léčby strontiem však představuje fyzikální jev způsobený intenzivnějším zeslabením rtg paprsků díky akumulaci strontia v kostní tkáni. Cílem této práce bylo určit podíl obsahu strontia na celkový vzestup BMD vyhodnocením procenta F změny BMD vysvětlitelné přítomností strontia v kosti. Hodnota F pod 100 % znamená průkaz anabolického účinku strontia jakožto dalšího faktoru přispívajícího k celkovému vzestupu BMD. Studie směsí strontium hydroxyapatitu (SrHA) a kalcium hydroxyapatitu (CaHA) vyšetřených různými denzitometri ukázaly, že 1 % molární poměr SrHA/(CaHA+SrHA) způsobuje 10 % přecenění BMD. Korekce denzitometrického nálezu na páteři závisí na znalosti dvou dalších faktorů: (1) měření obsahu strontia ve vzorcích kostních biopsií oblastí crista iliaca a (2) na poměru obsahu strontia v části skeletu měřené denzitometrem vůči obsahu strontia v oblasti crista iliaca. Tyto údaje byly získány studiemi na pokusných zvířatech. Autoři využili poznatků z pokusů na psech a opicích k určení hodnoty F pro jeden, dva nebo tři roky terapie ranelátem strontia. U opic činila hodnota F 75–80 %, u beagů přibližně 100 %. Ačkoli F může klesat až ke 40 %, nejpravděpodobnější je hodnota 75 % nebo vyšší. Je zjevné, že v problematice korekce hodnot BMD při léčbě strontiem je mnoho nejasností. Nejdůležitější z nich je odvození množství strontia v denzitometricky vyšetřovaném místě z nálezů biotických vzorků z crista iliaca.

Pediatr Nephrol. 2007 Sep;22(9):1291–5.

Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children.

Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD.

Cílem studie bylo posoudit vztah mezi idiopatickou hyperkalciurií (IH) a infekcí močových cest (urinary tract infection, UTI) u dětí. Prospektivní studie se zúčastnilo 75 nemocných s UTI (bez malformace močových cest, bez litiázy) a jako kontrolní skupina sloužilo 30 zdravých dětí. Ve skupině dětí s UTI mělo IH 21 % (n = 16/75), zatímco v kontrolní skupině to bylo pouze 7 % (n = 2/30) – $p < 0,05$. Opakovaná UTI postihla 33 % dětí (n = 25/75), u 67 % (n = 50/75) byla diagnostikována poprvé. V podskupině dětí s opakovanou UTI byla zachycena IH ve 44 % (n = 11/25), u dětí s první atakou UTI jen v 10 % (n = 5/50) případů ($p < 0,05$). Zpracování mnohočetnou regresní analýzou ukázalo, že klinické a laboratorní parametry (opakovaná UTI, dysurie, mikroskopická hematurie) mohou předpovědět diagnózu IH u 80 % pacientů a vyloučit IH u 87 % případů. Podle mínění autorů je IH významným faktorem přispívajícím k UTI, zejména k opakovaným UTI u dětí.

N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809–22.

Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink

P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR.

HORIZON Pivotal Fracture Trial.

Jednorázová infuze kyseliny zoledronové snižuje během roku kostní obrát a zlepšuje denzitu kostního minerálu u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Autoři sledovali účinek léčby kyselinou zoledronovou na riziko zlomenin při podání jednou ročně po dobu tří let.

Metodika: Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebo kontrolovaná. 3 889 nemocných (průměrný věk 73 let) dostalo jednorázovou 15minutovou infuzi 5 mg kyseliny zoledronové a 3 876 pacientů obdrželo na začátku, po 12 měsících a po dvou letech placebo. Všichni byli sledováni po dobu 36 měsíců. Primárním cílem bylo sledování vzniku nových zlomenin obratlů (u nemocných bez další antiosteoporotické léčby) a proximálního femuru (u všech nemocných).

Výsledky: Léčba kyselinou zoledronovou po dobu tří let snížila riziko morfometrické fraktury obratlů o 70 % ve srovnání s placebem (3,3 % u kyseliny zoledronové, naproti tomu 10,9 % u placebové skupiny; RR 0,30; 95 % interval spolehlivosti 0,24–0,38). Riziko zlomeniny proximálního femuru bylo sníženo o 41 % (kyselina zoledronová 1,4 %; placebová skupina 2,5 %; riziko 0,59; 95 % interval spolehlivosti 0,42–0,83). Použití kyseliny zoledronové bylo též spojeno s významným zlepšením denzity kostního minerálu a změnou ukazatelů kostního metabolismu. Frekvence nežádoucích účinků včetně změn funkcí ledvin, se mezi skupinami nelišila. Faktem však zůstává, že závažné fibrilace síní se častěji vyskytly ve skupině s kyselinou zoledronovou (50 versus 20 nemocných, $P < 0,001$).

Závěry: Infuzní podání kyseliny zoledronové jednou v roce během tříletého sledování významně snižuje riziko všech typů zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

Bone. 2007 Jul;41(1 Suppl 1):S13–9.

Where do we stand on vitamin D?

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B.

Metaanalýza studií z roku 2005 ukázala, že podávání cholekalciferolu v dávce 700–800 IU denně nebo 100 000 IU každé čtyři měsíce spolu s kalcielem nebo bez něj by mělo významně snížit riziko zlomeniny proximálního femuru a ostatních nonvertebrálních fraktur ve srovnání s placebem. Dávky 400 IU vitamínu D v tomto smyslu účinné nebyly. Významný vztah autoři našli mezi vyššími plazmatickými koncentracemi 25-hydroxyvitamínu D u léčebných skupin a snížením rizika zlomeniny, přičemž minimální střední účinná hodnota byla 74 nmol/l. Epidemiologické údaje o denzitě kostního minerálu a pevnosti kostí dolních končetin existenci této prahové hodnoty podporují. Validní studie, v nichž bylo použito 700–800 IU vitamínu D3, popisují u seniorů v kolektivních zařízeních pokles rizika pádu o 35–65 %. Od roku 2005 se účinkem vitamínu D na riziko pádu a fraktury zabývalo několik prací. Avšak jejich interpretaci brání užití různých dávek vitamínu D, odlišné způsoby suplementace (D3 nebo ergokalciferol D2), nedůslednost v užívání preparátu, současná aplikace doplňků mimo protokol studie, nezaslepení studie, krátká doba sledování a/nebo odlišný profil rizika sledovaných skupin. V nedávno publikovaných studiích možná použití méně účinného vitamínu D2 nebo příliš nízké dávky D3 (400 IU) zabránilo dosažení žádoucí hodnoty alespoň 75 nmol/l. Lze říci, že v současné době platí: 1. Adherence k léčbě pod 60 % nemá na riziko zlomenin vliv ani při podávání 800 IU D3 denně s kalcielem. 2. Použití vitamínu D2 nevede u seniorů v kolektivních zařízeních k poklesu fraktur v žádné popisované dávce.